

(43) 国際公開日  
2006年4月6日 (06.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/035525 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/575, A23L 1/30, A61K 35/78, A61P 3/10, C07J 53/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006021
- (22) 国際出願日: 2005年3月30日 (30.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-283549 2004年9月29日 (29.09.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 森永乳業株式会社 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1088384 東京都港区芝五丁目3番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 樋口 隆一 (HIGUCHI, Ryuichi) [JP/JP]; 〒8140121 福岡県福岡市城南区神松寺一丁目9番20号 Fukuoka (JP). 稲垣 昌宣 (INAGAKI, Masanori) [JP/JP]; 〒8130025 福

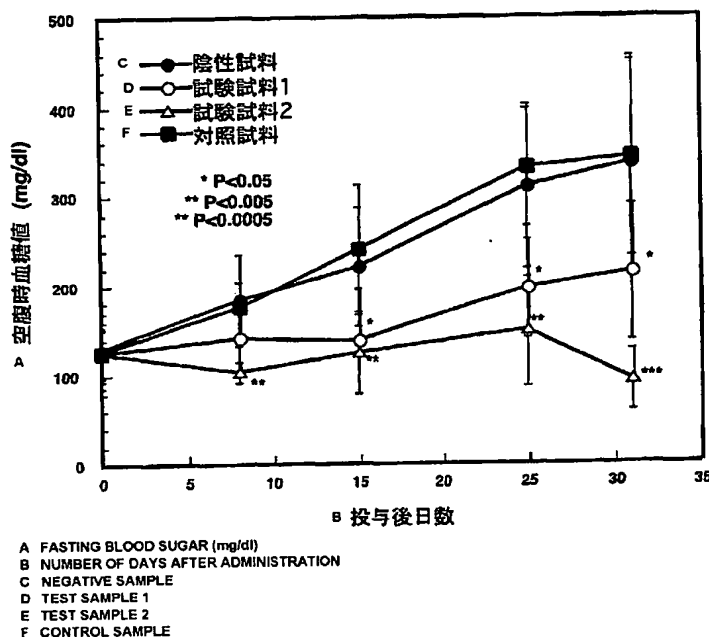
岡県福岡市東区青葉六丁目2番2号 Fukuoka (JP). 早澤 宏紀 (HAYASAWA, Hiroto) [JP/JP]; 〒1088384 東京都港区芝五丁目3番1号 森永乳業株式会社内 Tokyo (JP). 山田 宗夫 (YAMADA, Munio) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 田中 美順 (TANAKA, Miyuki) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 三澤 江里子 (MISAWA, Eriko) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 脇元 式子 (WAKIMOTO, Noriko) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 伊藤 洋介 (ITO, Yousuke) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI, Yoshlyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロポリス21ビル6階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: MEDICINE AND FOOD/BEVERAGE FOR AMELIORATING HYPERGLYCEMIA

(54) 発明の名称: 高血糖改善のための医薬及び飲食品



(57) Abstract: A compound having a cyclolanostane framework, e.g., 9,19-cyclolanostan-3-ol or 24-methylene-9,19-cyclolanostan-3-ol, is used as an active ingredient for a medicine or a food/beverage for ameliorating hyperglycemia.

(57) 要約: 9, 19-シクロラノスタン-3-オール、及び24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール等のシクロラノスタン骨格を有する化合物を、高血糖改善のための医薬又は飲食品の有効成分とする。



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 高血糖改善のための医薬及び飲食品

## 技術分野

- [0001] 本発明は、低血糖を引き起こさずに安全に摂取でき、かつ、ヘモグロビンA1c値を低下させる長期血糖値コントロール作用を有する化合物を含む高血糖改善のための医薬又は飲食品に関する。

## 背景技術

- [0002] ヘモグロビンA1cはグルコースとヘモグロビンの結合物で、糖濃度に依存して高血糖の程度に応じて増加し、一度生成されたヘモグロビンA1cは、赤血球寿命(120日)が尽きるまで消滅しないので、過去の長期間の血糖コントロール状態を反映する(非特許文献1)。ヘモグロビンA1cは、1996年から老人健康法の基本健康審査の選択検査に採用され、1999年の糖尿病の新診断基準においては、糖尿病の補助的な診断指標として採用されていることから、臨床的に大きな意義がある指標と考えられる(非特許文献2)。
- [0003] 高血糖の状態が持続すると、グルコース特異的インスリン分泌不全とインスリン抵抗性が認められ、高血糖をさらに悪化させる要因となっている(非特許文献3)。高血糖状態から糖尿病の発症を予防する為には、長期的な血糖値のコントロールが必要であることより、ヘモグロビンA1cの値の上昇を抑制することが必要となってくると考えられる。前糖尿病(糖尿病として疑われる状態)における、血糖値のコントロールを行う為に、食事療法や、運動が推進されている。食後の血糖値上昇を抑えるための機能性食品(特定保健用食品)には、様々なものが既に販売されているが、いずれも一過性の血糖値上昇抑制効果に過ぎない。よって、長期間にわたる血糖値のコントロールまでは、期待できるものではなく、ヘモグロビンA1c低下作用物質の開発が切望されていた。
- [0004] また、現在、糖尿病の治療薬としては、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、インシュリン分泌促進剤としてスルホニルウレア薬や、インシュリン抵抗性改善薬としてチアゾリジン誘導体などが医薬品として用いられている。しかしその薬効は満足するものでなく、ま

た急激に血糖が下がることにより昏睡状態を引き起こす副作用などの問題も多い。

[0005] 以上の状況から、低血糖を引き起こさず安全に摂取でき、尚かつヘモグロビンA1c値を低下させる長期血糖値コントロール作用を持つ薬剤が切望されていた。

従来、先行技術文献には、血糖値の上昇を抑制する効果を有するものとして、例えば、バナバに由来する成分を含む血糖値上昇抑制剤(特許文献1)、麦類発酵物の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤(特許文献2)等が開示されている。

[0006] また、トリテルペン配糖体を有効成分とする技術としては、例えば、ギムネマイドドラムより抽出された配糖体を有効成分とする糖尿病の予防剤(特許文献3)、バナバより抽出されたコロンリン酸を有効成分として含む代謝改善方法およびそのための組成物(特許文献4)、リパーゼ阻害剤(特許文献5)、免疫抑制活性を有するトリテルペン誘導体(特許文献6)が開示されている。

また、ラノスタン骨格、又は3, 4-セコラノスタン骨格を有する化合物によるインスリン作用増強活性(特許文献7)では、膵臓における疾患に対する効果は不明であるものの、その効果は脂肪細胞の分化調節におけるインスリンの作用を増強させるものとして開示されている。

さらに、ステロイド基本骨格の部分に2重結合を含まない24-アルキルコレステナン-3オン及び24-アルキルコレステナン-3オンからなる群から選ばれる化合物が血糖降下剤として開示されている(特許文献8)。

[0007] 一方、シクロラノスタン骨格を持つ化合物に関する先行技術文献としては、シクロプラノール又はシクロプラノールフェルラ酸エステルの製造法(特許文献9)、24-メチレンシクロアルタノールを主成分とする精神安定剤(特許文献10)、抗脂血剤(特許文献11)、インターフェロン誘起剤(特許文献12)、排卵誘発剤(特許文献13)、発癌予防剤(特許文献14)が開示されている。しかしながら、これらの文献には、シクロラノスタン骨格を持つ化合物の血糖値およびヘモグロビンA1cに対する作用については記載されていない。

[0008] ユリ科アロエ属は、アロエベラ(*Aloe barbadensis* Miller)やキダチアロエ(*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger)等を含む植物群で、様々な効能があることが経験的に知られており、アロエ属植物の用途に関する先行技術には、免疫修飾性

多糖類(特許文献15)、アロエ抽出物のブタノール画分又はアロインを含有することを特徴とする免疫抑制改善剤(特許文献16)、HSP60ファミリーに属するタンパク質のアロイン誘導体含有合成抑制剤(特許文献17~19)、アロエ葉皮由来のレクチン活性蛋白質(特許文献20)等が開示されている。

[0009] アロエ属植物の血糖値改善に関する先行技術としては、米国での臨床試験(非特許文献4)や、動物での血糖値降下作用(非特許文献5および非特許文献6)、アロエ属植物中の多糖類(特許文献21)が開示されているが、これら先行技術では、アロエ属植物の血糖値降下作用成分は、多糖類又は糖タンパク質と予測されていた。また、アロエベラ圧搾液及び該圧搾液を有効成分とする血糖値降下剤(特許文献22)では、FT-IRチャートにおけるエステル基特有のピークが活性と関連し、有効成分は多糖類、アミノ酸、りんご酸等であって、また、市販のアロエベラゲル粉末、アロエベラゲル液、又はアロエベラゲル抽出液では、前記有効成分が損なわれていると開示されている。さらに、この他にも、アロエ多糖類における血糖値降下作用(特許文献23)、アロエに含まれる7-ヒドロキシクロモンの抗酸化作用(特許文献24)、カカオ殻からのシクロアルタノールの製造法(特許文献25)等がそれぞれ開示されている。

特許文献1:特開2003-095941号公報

特許文献2:特開2002-371003号公報

特許文献3:特開平05-247086号公報

特許文献4:特開2002-205949号公報

特許文献5:特開平09-040689号公報

特許文献6:特表平11-511482号公報

特許文献7:特開平10-330266号公報

特許文献8:特開2003-048837号公報

特許文献9:特開昭50-160262号公報

特許文献10:特開昭55-153719号公報

特許文献11:特開昭59-027824号公報

特許文献12:特開昭59-036623号公報

- 特許文献13:特開昭59-073600号公報  
特許文献14:特開2003-277269号公報  
特許文献15:特表2001-520019号公報  
特許文献16:特開平08-208495号公報  
特許文献17:特開平10-120576号公報  
特許文献18:特開平10-045604号公報  
特許文献19:特開平10-036271号公報  
特許文献20:特開平09-059298号公報  
特許文献21:特開昭60-214741号公報  
特許文献22:特開2003-286185号公報  
特許文献23:米国特許第4598069号明細書  
特許文献24:米国特許出願公開第2003/0207818号明細書  
特許文献25:米国特許出願公開第2002/0048613号明細書  
非特許文献1:日本臨床、通巻第748号、第1巻、第615～617ページ、1999年  
非特許文献2:日本臨床、通巻代808号、第2巻、第405～409ページ、2002年  
非特許文献3:ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(New England Journal of Medicine)、第329巻、第977～986ページ、1993年  
非特許文献4:フィットメディシン(Phytomedicine)、第3巻、第245～248ページ、1996年  
非特許文献5:フィットセラピー・リサーチ(Phytotherapy Research)、第15巻、第157～161ページ、2001年  
非特許文献6:フィットセラピー・リサーチ(Phytotherapy Research)、第7巻、第37～42ページ、1993年

#### 発明の開示

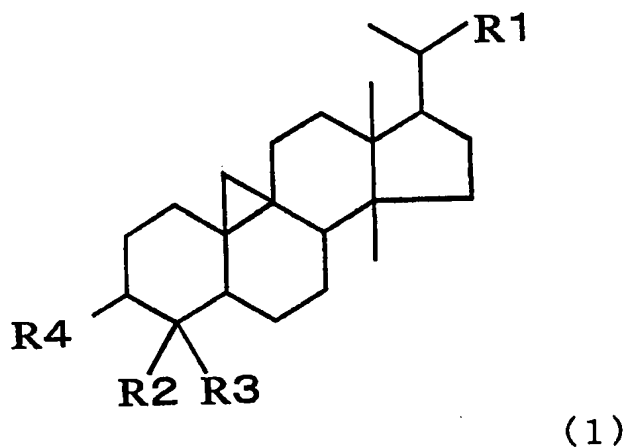
- [0010] 本発明は、低血糖を引き起こさずに安全に摂取でき、尚且つヘモグロビンA1c値を低下させる長期血糖値コントロール作用を有する化合物を含む、高血糖改善のための医薬または飲食品を提供することを課題とする。
- [0011] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、シクロラノスタン

骨格を持つ化合物が、低血糖を引き起こさずに安全に摂取でき、尚且つヘモグロビンA1c値を低下させる長期血糖値コントロール作用を持つことを見出した。本発明は、上記の知見に基づき完成されたものである。

[0012] すなわち、本発明はシクロラノスタン骨格を持つ化合物を有効成分として含む、高血糖改善のための医薬または飲食品を提供するものである。

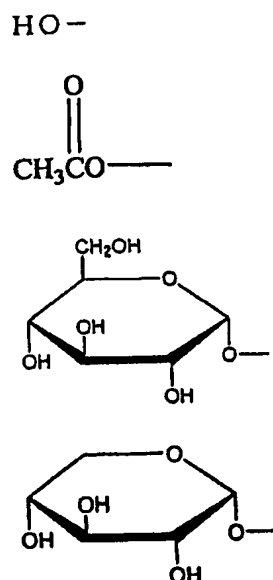
より具体的には、下記的一般式(1)で示す化合物を有効成分として含む、高血糖改善のための医薬又は飲食品を提供する。

[0013] [化1]



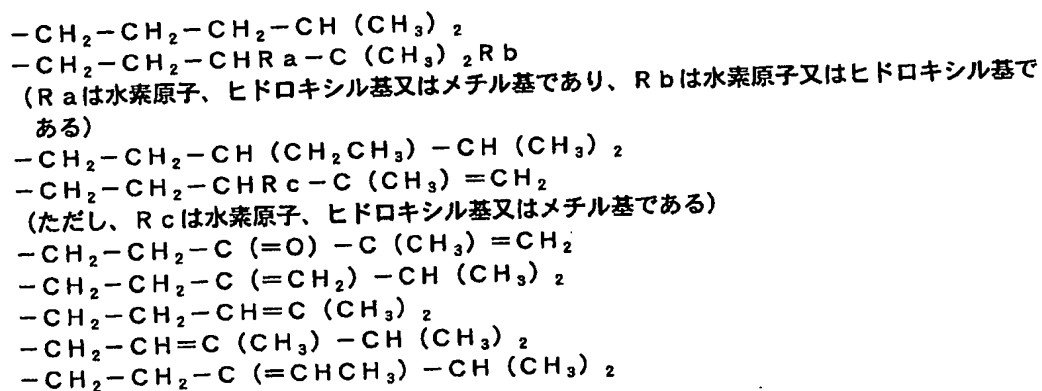
[0014] 式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。

[0015] [化2]



[0016] 前記医薬又は飲食品は、前記化合物のR2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記R4がヒドロキシル基であることを好ましい態様としている。また、前記医薬又は飲食品は、前記化合物のR1が、下記式のいずれかで表されることを好ましい態様としている。

[0017] [化3]



[0018] また、前記医薬又は飲食品は、前記化合物が、9, 19-シクロラノスタン-3-オール、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールであることを特に好ましい態様としている。



- [0019] また、前記医薬は、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%含むことを好ましい態様としている。
- [0020] また、前記飲食品は、前記化合物を乾燥質量で0.0001～1質量%含むことを好ましい態様としている。
- [0021] また、本発明はさらに、前記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.001～10質量%含む、植物の有機溶媒抽出物若しくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する高血糖改善のための医薬、或いは前記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.0001～1質量%含む、植物の有機溶媒抽出物若しくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する高血糖改善のための飲食品を提供するものであって、前記植物がイネ科又はユリ科の植物であることが好ましく、前記ユリ科の植物がアロエ属に分類される植物であることを特に好ましい態様としている。

- [0022] 本発明はさらに、高血糖改善のために用いられるものである旨の表示を付した上記飲食品を提供する。

以下、上記医薬又は飲食品を、総称して「本発明の医薬又は飲食品」ということがある。

- [0023] 本発明はまた、高血糖改善用の医薬の製造における、前記一般式(1)で表される化合物又はそれを含む組成物の使用を提供する。本発明の使用は、前記化合物又はそれを含む組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%以上含むことを好ましい態様としている。
- [0024] 本発明はまた、高血糖を改善する方法であって、前記化学式(1)で表される化合物又はそれを含む組成物を、高血糖を改善しようとする対象に投与することを特徴とする方法を提供する。本発明の方法は、前記組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%以上含むことを好ましい態様としている。

#### 図面の簡単な説明

- [0025] [図1]試料の連続投与期間中の、通常血糖値の経時的変化を示す図。○は試験試料1投与群、△は試験試料2投与群、●は陰性試料投与群、■は対照試料投与群を示す。

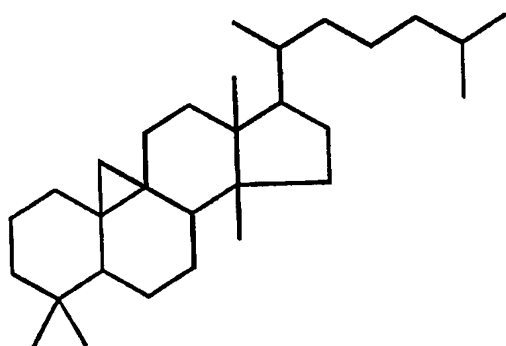
[図2] 試料の連続投与期間中の、空腹時血糖値の経時的変化を示す図。○は試験試料1投与群、△は試験試料2投与群、●は陰性試料投与群、■は対照試料投与群を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0026] 次に、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施形態に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。

本発明の医薬又は飲食品の一つの形態は、シクロラノスタン骨格を持つ化合物であって、高血糖改善作用及びヘモグロビンA1c低下作用を持つ化合物(以下、「本発明の化合物」ということがある)を有効成分として含むものである。シクロラノスタン骨格とは、下記一般式(2)で表される化合物をいう。

[0027] [化4]



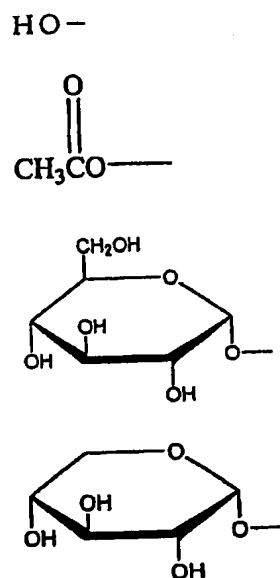
(2)

[0028] シクロラノスタン骨格を持つ化合物として具体的には、前記一般式(1)で表される化合物が挙げられる。シクロラノスタン骨格を持つ化合物に存在する二重結合の数は特に限定されない。また、環内に存在する二重結合の数も限定されず、2個以上の二重結合が存在する場合にはそれらは共役していてもよい。なお、本発明の医薬又は飲食品は、本発明の化合物を2種類以上含むものであってもよい。

本発明の化合物は、前記一般式(1)において、R1は炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、二重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1

つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。

[0029] [化5]



[0030] 前記一般式(1)において、R1は、下記式で表される基のいずれかであることが好ましい。

[化6]

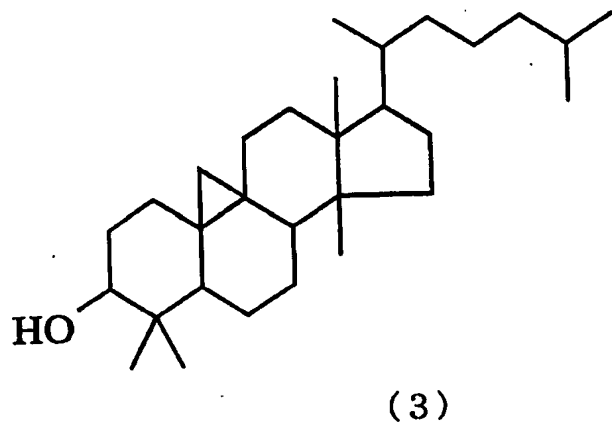
- (i)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- (ii)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}^b$   
(R<sup>a</sup>は水素原子、ヒドロキシル基又はメチル基であり、R<sup>b</sup>は水素原子又はヒドロキシル基である)
- (iii)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- (iv)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^c-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$   
(ただし、R<sup>c</sup>は水素原子、ヒドロキシル基又はメチル基である)
- (v)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
- (vi)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- (vii)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
- (viii)  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- (ix)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CHCH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0031] また、前記一般式(1)において、R2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記

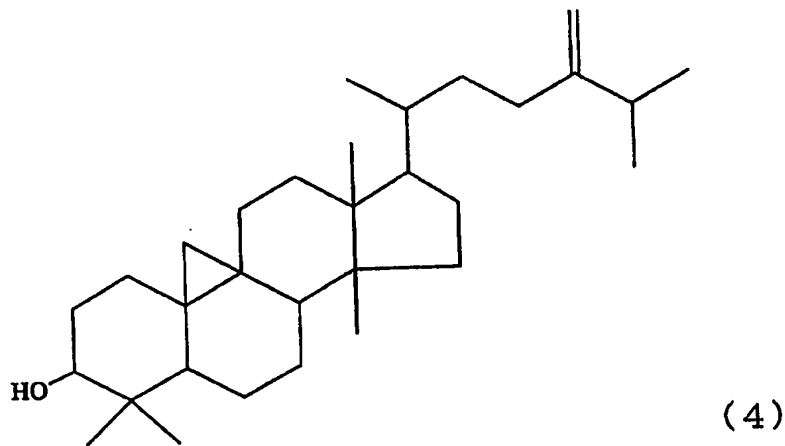
R4がヒドロキシル基であることが好ましい。

前記化合物として最も好ましい化合物は、下記式で表される9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(3))、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(4))である。

[0032] [化7]



[0033] [化8]

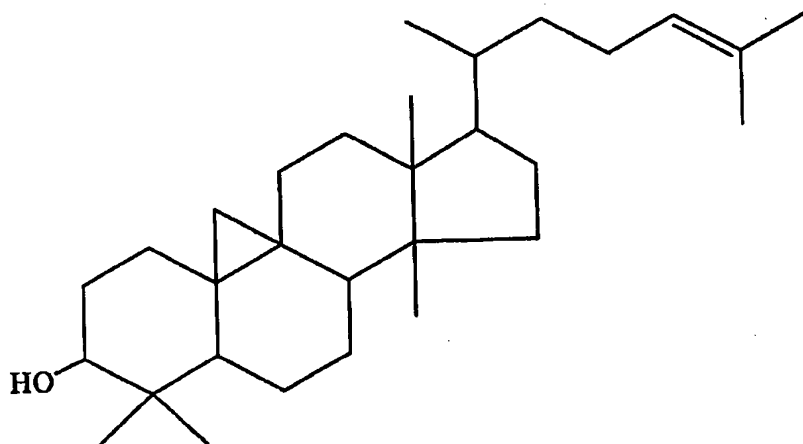


[0034] すなわち、9, 19-シクロラノスタン-3-オールは、前記一般式(1)において、R2及びR3がメチル基であり、R4がヒドロキシル基であって、R1が前記式(i)で表される基である。24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールは、前記一般式(1)において、R2及びR3がメチル基であり、R4がヒドロキシル基であって、R1が前記式(vi)で表される基である。

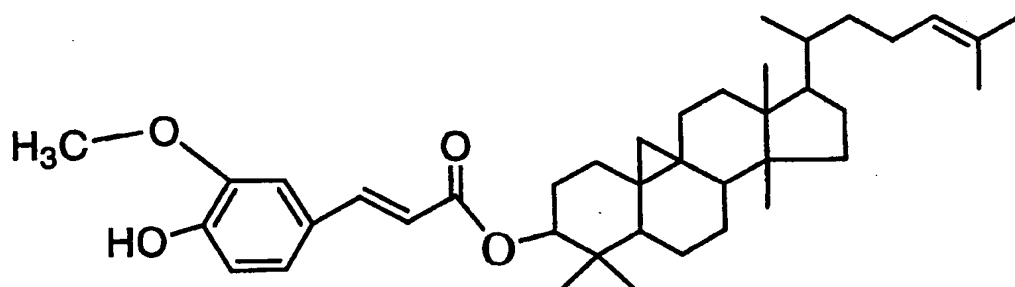
[0035] 本発明の化合物は、シクロアルテノール(式(5))、または24-メチルシクロアルタノール(式(7))であってもよい。これらの化合物はいずれも前記一般式(1)において、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がメチル基であり、R<sub>4</sub>がヒドロキシル基であるが、R<sub>1</sub>については、シクロアルテノールが前記式(vii)で表される基であり、24-メチルシクロアルタノールは前記式(ii) (R<sub>a</sub>=CH<sub>3</sub>、R<sub>b</sub>=H)で表される基である。

[0036] 本発明の化合物は、公知の製造方法に準じて化学的に製造することができる。たとえば、シクロアルテノール(式(5))および24-メチレンシクロアルタノール(24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールの慣用名である)(式(4))の製造法については特開昭57-018617号公報にて開示され、ガンマーオリザノールからのシクロアルテノールフェルレート(式(6))の製造法およびこの加水分解物を出発物質とした化合物の合成法について、特開2003-277269号公報に開示されている。また、さらに一般式(1)のR<sub>1</sub>部分に二重結合を含むものは、二重結合部分をオゾン分解反応でアルデヒドにして、それにフォスホン塩を結合させる手法また、二重結合物に水素添加する手法あるいは、二重結合部分をオゾン酸化を行い、アルデヒドもしくは酸に転換する手法を用いた場合、様々な誘導体化合物の製造が可能になる。また、製造方法は化学的な合成方法に限定されるものでなく、微生物等を利用して生物学的に製造してもよい。あるいは、微生物由来の酵素を用いて製造しても良い。

[0037] [化9]

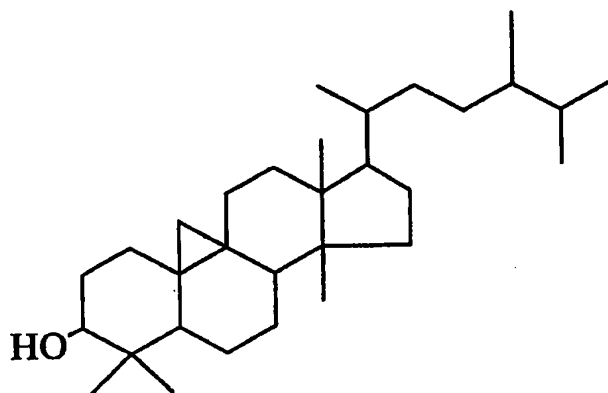


[0038] [化10]



(6)

[0039] [化11]



(7)

[0040] 本発明の医薬又は飲食品は、前記化合物の一種を単独で含んでもよく、任意の2種以上を含んでもよい。

[0041] シクロラノスタン骨格を持つ化合物は、ユリ科、マメ科、イネ科、ナス科およびバショウ科などの植物に含まれていることが知られている（[フィトケミストリー（Phytochemistry）、米国、1977年、第16巻、第140～141ページ]、[ハンドブック・オブ・フィトケミカル・コンスティチュエント・オブ・GRAS・ハーブ・アンド・アザー・エコノミック・プランツ（Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants）、1992年、米国、シーアールシープレス]、又は[ハーゲルズ・ハンドブーフ・デア・ファルマツオイティシエン・プラクシス（Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis）、第2～6巻、1969～1979年、ドイツ、シュブリンガー・フェアラークベルリン]参照）。よって、これらの植物より、有機溶媒抽出法または熱水抽

出法などの方法を用いて抽出することも可能である。

本発明において、本発明の化合物は、前記等の方法で精製されたものであってもよいが、同化合物を有効量含む限り、植物の抽出物又はその分画物等の組成物であつてもよい。

- [0042] 具体的には、ユリ科に属する植物としては、アロエ属又はアリウム属に属する植物が挙げられる。また、アロエ属植物としては、アロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller)、アロエフェロックスミラー (*Aloe ferox* Miller)、アロエアフリカーナミラー (*Aloe africana* Miller)、キダチアロエ (*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger)、アロエスピカーターベーカー (*Aloe spicata* Baker)等が挙げられる。
- [0043] 本発明の化合物又はそれを含む組成物の製造は、前記植物の全体を用いてもよいが、葉肉(透明ゲル部分)を用いることが好ましい。このような植物又はその一部をホモジナイザー等を用いて破碎して液状化し、有機溶媒又は熱水で抽出する。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル;アセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン;ジエチルエーテル、石油エーテル等のエーテル;ヘキサン、シクロヘキサン、トルエン、ベンゼン等の炭化水素;四塩化炭素、ジクロロメタン、クロホルム等のハロゲン化炭化水素;ピリジン等の複素環化合物、エチレングリコール等のグリコール;ポリエチレングリコール等のポリアルコール;アセトニトリル等のニトリル溶媒、及びこれらの溶媒の混合液等が挙げられる。また、これらの溶媒は無水であつてもよく、含水状態であつてもよい。これらの溶媒の中では、特に、酢酸エチル/ブタノール混合液(3:1)、若しくはクロロホルム/メタノール混合液(2:1)が好ましい。
- [0044] 抽出方法としては、通常の植物成分の抽出に用いられる方法を用いることができる。通常、新鮮な植物又は乾燥植物1質量部に対し、有機溶媒1~300質量部を用いて、攪拌又は振盪しながら、溶媒の沸点以下の温度で加熱還流するか、常温で超音波抽出する方法が挙げられる。抽出液は、濾過又は遠心分離等の適当な方法により、不溶物を分離して粗抽出物を得ることができる。
- [0045] 抽出物は、各種クロマトグラフィー、例えば順相又は逆相のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製することができる。順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにお

いては、溶出溶媒としてクロロホルム／メタノール混合液のグラジエントを用いると、クロロホルム：メタノール＝25：1程度で本発明の化合物が溶出される。また、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいては、溶出溶媒としてヘキサン：酢酸エチル混合液(4：1)を用いると、本発明の化合物は最初の方のフラクションとして溶出される。得られたフラクションは、さらにHPLC等により精製することができる。

- [0046] また、本発明に用いる化合物は、化学的な合成法、又は、微生物又は酵素等を利用した生物学的方法又は酵素的方法によって製造してもよい。
- [0047] 本発明の化合物の構造は、例えば、マスペクトル法(MS)及び核磁気共鳴スペクトル法(NMR)等によって確認することができる。
- [0048] 本発明の化合物は、ヘモグロビンA1cの値を低下させる作用を有し、その結果、長期間血糖値をコントロールすることができる。したがって、高血糖改善のための医薬または飲食品の有効成分として使用することができる。
- [0049] 尚、アロエベラの葉皮には、緩下作用を持つバロバロインやアロエエモジンが含まれており、緩下作用を期待しない医薬又は飲食品としては、好ましくないと考えられている。したがって、本発明の化合物を含む組成物は、これらの成分が含まれていないことが好ましい。また、アロエベラの葉肉又はその破碎物も、高血糖改善剤の有効成分として用いることができる。
- [0050] 本発明の化合物は、そのまま本発明の医薬または飲食品の有効成分として利用することが可能である。また、本発明の化合物を含む、植物の有機溶媒抽出物もしくは熱水抽出物又はこれらの分画物(以下、「抽出物等」と呼ぶ)を医薬または飲食品の有効成分として利用してもよい。この場合、医薬に含有させる前記抽出物等は、本発明の化合物を、乾燥質量で0.001～10質量%含んでいることが好ましく、0.01～1質量%含んでいることがより好ましく、0.05～1質量%含んでいることが特に好ましい。また、飲食品に含有させる前記抽出物等は、本発明の化合物を、乾燥質量で0.0001～1質量%含んでいることが好ましく、0.001～1質量%含んでいることがより好ましく、0.005～1質量%含んでいることが特に好ましい。前記抽出物等は、本発明の化合物を2種類以上含むものであってもよい。また、前記抽出物等は、溶液であってもよく、常法により凍結乾燥または噴霧乾燥して粉末として保存ないし使用するこ



ともできる。

- [0051] 本発明の医薬は、本発明の化合物又はそれを含む抽出物等の組成物をそのまま、若しくはこれらを製剤学的に許容される製剤担体と組み合わせて、経口的、又は非経口的にヒトを含む哺乳動物に投与することができる。尚、本発明の医薬において、本発明の化合物は医薬に許容される塩にすることもできる。医薬に許容可能な塩として、金属塩(無機塩)と有機塩との両方が含まれ、それらのリストは「レミントン・ファーマシューティカル・サイエンシーズ(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第17版、第1418ページ、1985年」に掲載されているものが例示される。具体的には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化水素酸塩および硫酸塩などの無機酸塩や、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩及びステアリン酸塩などの有機酸塩が非限定的に含まれる。また、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属の塩、リジン等のアミノ酸との塩とすることもできる。また、上記化合物もしくはその医薬上許容される塩の水和物等の溶媒和物も本発明に含まれる。
- [0052] 本発明の医薬の製剤形態は特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、貼付剤、点眼剤、点鼻剤等を例示できる。製剤化にあたっては製剤担体として通常の高血糖改善用医薬に汎用される賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、界面活性剤、注射剤用溶剤等の添加剤を使用できる。また、本発明の効果を損わない限り、本発明の化合物又はそれを含む抽出物等と、他の高血糖改善作用を有する医薬とを併用してもよい。
- [0053] 本発明の医薬中に含まれる本発明の化合物又はそれを含む抽出物等の量は、特に限定されず適宜選択すればよいが、例えば、本発明の化合物の量として、製剤中に0.001~10質量%、好ましくは0.01~1質量%、特に好ましくは0.05~1質量%とするのがよい。
- [0054] 本発明の医薬は、高血糖状態により引き起こされる疾患、例えば糖尿病及び前糖尿病(糖尿病として疑われる状態)の治療又は予防に有用である。特に、高血糖状態

から糖尿病の発症を予防するために用いることもできる。さらに、本発明の医薬は、高血糖状態に起因する種々の疾病・合併症等の治療又は予防、並びにこれら疾病・合併症等のリスクを低減することが可能である。

- [0055] かかる高血糖状態に起因する種々の疾病・合併症としては、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性壊疽、糖尿病に起因する脳卒中、糖尿病に起因する心筋梗塞等を例示することができる。
- [0056] ここで、高血糖状態とは、正常領域以外の状態であり、正常領域とは、一般的には空腹時血糖値 $110\text{mg/dl}$ 以下で、 $75\text{g}$ 糖負荷後の1時間での血糖値 $160\text{mg/dl}$ 以下および2時間での血糖値 $120\text{mg/dl}$ 以下と規定している状態である(日本臨床、通巻第806号、第1巻、第28～35ページ、2002年)。また、本発明の医薬は、ヘモグロビンA1cの値が健常人値より高い状態、例えば、ヘモグロビンA1cの値が $5.8\%$ 以上である患者に対する治療に好適に用いられる。
- [0057] 本発明の医薬の投与時期は特に限定されず、対象となる疾患の治療方法に従って、適宜投与時期を選択することが可能である。また、投与形態は製剤形態、患者の年齢、性別、その他の条件、患者の症状の程度等に応じて決定されることが好ましい。
- [0058] 本発明の医薬の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件等により適宜選択される。通常有効成分としての本発明の化合物の量は、好ましくは $0.001\sim 50\text{mg/kg/日}$ 、より好ましくは、 $0.01\sim 1\text{mg/kg/日}$ での範囲となる量を目安とするのが良い。また、本発明の化合物を含む抽出物等を用いる場合は、抽出物等の乾燥質量として好ましくは $0.1\sim 1000\text{mg/kg/日}$ 、より好ましくは、 $1\sim 100\text{mg/kg/日}$ となるような量を目安とするのが良い。いずれの場合も、1日1回又は複数回に分けて投与することができる。
- [0059] 本発明の化合物又はそれを含む抽出物等は、飲食品(飲料又は食品)に含有させることもできる。飲食品としては、前記有効成分の効果を損なわず、経口摂取できるものであれば形態や性状は特に制限されず、前記有効成分を含有させること以外は、通常飲食品に用いられる原料を用いて通常の方法によって製造することができる。
- [0060] 本発明の飲食品中に含まれる本発明の化合物又はそれを含む抽出物等の量は、

特に限定されず適宜選択すればよいが、例えば、本発明の化合物の量として、飲食品中に0.0001～1質量%、好ましくは0.001～1質量%、特に好ましくは0.005～1質量%とするのがよい。

- [0061] 本発明の飲食品における用途としては、高血糖改善の効果を利用するような種々の用途をとることが可能である。例えば、血糖値が気になり始めた方に適した飲食品、糖尿病等の生活習慣病の危険要因の低減・除去に役立つ飲食品等の用途を例示することができる。
- [0062] 尚、本発明の飲食品において、「高血糖改善」とは、高血糖に起因して導かれる種々の健康への害を改善又は予防する事を意味しており、「高血糖予防」、「血糖値上昇抑制」、「血糖値上昇改善」、「血糖値上昇予防」、「高ヘモグロビンA1c値改善」等も、前記「高血糖改善」と同様の意味として、本発明において例示することができる。
- [0063] また、本発明の飲食品は、高血糖状態により引き起こされる疾患、例えば糖尿病及び前糖尿病(糖尿病として疑われる状態)の予防に有用である。特に、高血糖状態から糖尿病の発症を予防するために用いることもできる。さらに、本発明の飲食品は、高血糖に起因する種々の疾病・合併症等の予防、並びにこれら疾病・合併症等のリスクを低減することが可能である。
- [0064] かかる高血糖状態に起因する種々の疾病・合併症としては、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性壊疽、糖尿病に起因する脳卒中、糖尿病に起因する心筋梗塞等を例示することができる。
- [0065] 本発明の飲食品は、高血糖改善のために用いられるものである旨の表示を付した飲食品、例えば「高血糖改善用と表示された、高血糖改善効果を有する化合物を含有する飲食品」、あるいは「高血糖改善用と表示された、植物抽出物を含有する飲食品」、「高血糖改善用と記載された、アロエベラ抽出物を含有する飲食品」、等として販売することが好ましい。
- [0066] 尚、本発明の化合物又はそれを含む組成物等は、高血糖改善作用を有することから、高血糖改善の表示には、血糖上昇を抑制する意味も有すると考えられる。したがって、本発明の飲食品は、「血糖上昇抑制用」と表示することができる。すなわち、前記高血糖改善用の表示とは、このような「血糖上昇抑制用」の表示であってもよい。

- [0067] 尚、以上のような表示を行うために使用する文言は、「高血糖改善用」、又は「血糖上昇抑制用」という文言のみに限られるわけではなく、それ以外の文言であっても、高血糖を改善、又は血糖値の上昇を抑制、する効果を表す文言であれば、本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。そのような文言としては、例えば、需要者に対して、高血糖改善又は血糖値上昇抑制の効果を認識させるような種々の用途に基づき表示も可能である。例えば、「血糖値が気になり始めた方に適した」、「糖尿病等の生活習慣病の危険要因(リスク)の低減・除去に役立つ」等の表示を例示することができる。
- [0068] 前記「表示」とは、需要者に対して上記用途を知らしめるための全ての行為を意味し、上記用途を想起・類推させうるような表示であれば、表示の目的、表示の内容、表示する対象物・媒体等の如何に拘わらず、すべて本発明の「表示」に該当する。しかしながら、需要者が上記用途を直接的に認識できるような表現により表示することが好ましい。具体的には、本発明の飲食品に係る商品又は商品の包装に上記用途を記載する行為、商品又は商品の包装に上記用途を記載したものを譲渡し、引き渡し、譲渡若しくは引渡しのために展示し、輸入する行為、商品に関する広告、価格表若しくは取引書類に上記用途を記載して展示し、若しくは頒布し、又はこれらを内容とする情報に上記用途を記載して電磁氣的(インターネット等)方法により提供する行為、等が例示できる。
- [0069] 一方、表示としては、行政等によって認可された表示(例えば、行政が定める各種制度に基づいて認可を受け、そのような認可に基づいた態様で行う表示)であることが好ましく、特に包装、容器、カタログ、パンフレット、POP等の販売現場における宣伝材、その他の書類等への表示が好ましい。
- [0070] また、例えば、健康食品、機能性食品、経腸栄養食品、特別用途食品、栄養機能食品、医薬用部外品等としての表示を例示することができ、その他厚生労働省によって認可される表示、例えば、特定保健用食品、これに類似する制度にて認可される表示を例示できる。後者の例としては、特定保健用食品としての表示、条件付き特定保健用食品としての表示、身体の構造や機能に影響を与える旨の表示、疾病リスク低減表示等を例示することができ、詳細に言えば、健康増進法施行規則(平成15年

4月30日日本国厚生労働省令第86号)に定められた特定保健用食品としての表示(特に保健の用途の表示)、及びこれに類する表示が、典型的な例として列挙することが可能である。

### 実施例 1

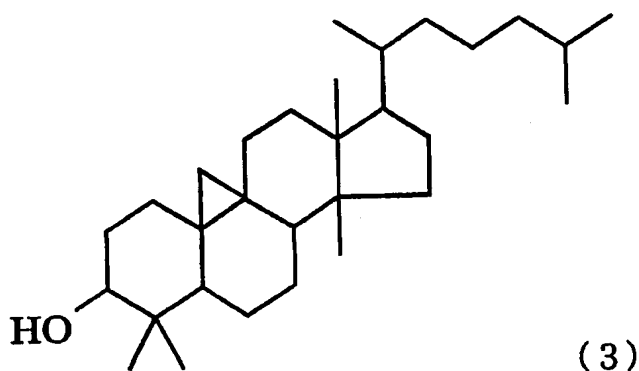
[0071] 次に実施例を示して本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

以下、シクロラノスタン骨格を持つ化合物の製造例を示す。

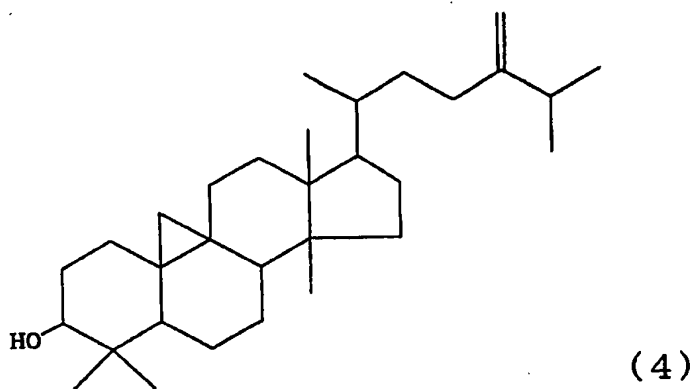
#### [0072] [製造例1]

9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(3))および24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール(式(4))、シクロアルテノール(式(5))、24-メチルシクロアルタノール(式(7))は、以下の方法によって製造した。

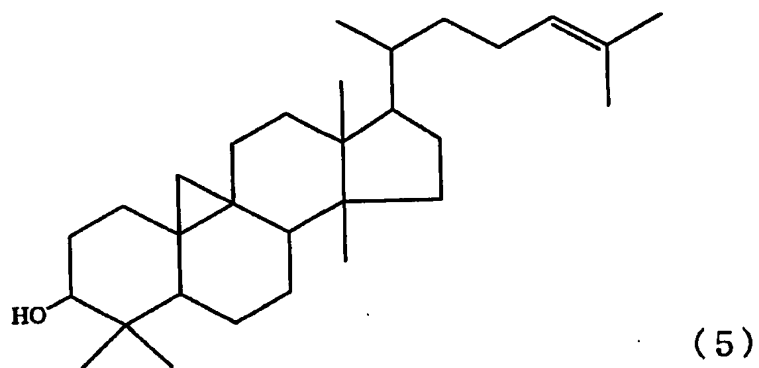
#### [0073] [化12]



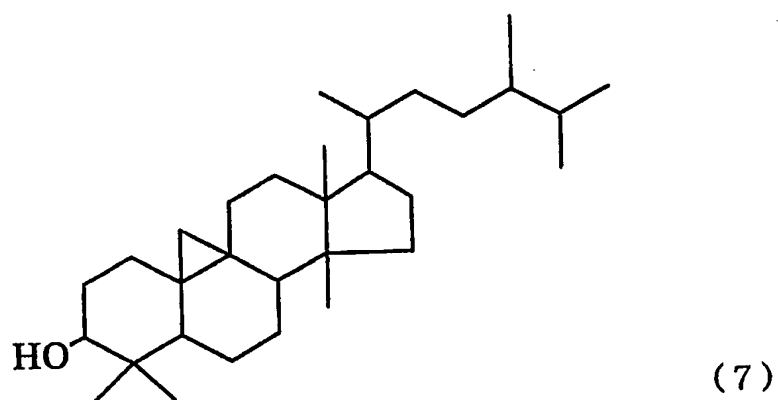
[0074] [化13]



[0075] [化14]



[0076] [化15]



[0077]  $\gamma$ -オリザノール(オリザ油化社製)8.0gに蒸留水250ml、水酸化ナトリウム50g、

イソプロパノール150ml、エタノール150ml、メタノール150mlを加え、マントルヒーターを用いて2時間加熱還流を行った。反応後、反応液を1300mlの水に注ぎ、生じた白色の析出物を吸引ろ過でろ取した。残存するアルカリを洗浄するために、ろ取した残渣を1000mlの水の中に懸濁させた後、再び吸引ろ過を行った。この操作を2回繰り返し、最終的な残渣を凍結減圧乾燥させることによりオリザノール加水分解物5.91gを得た。当該加水分解物はHPLCにて精製を行い、2435mgのシクロアルテノール、及び1543mgの24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを得た。

- [0078] 得られたシクロアルテノールを用いて、9, 19-シクロラノスタン-3-オールの合成を行った。シクロアルテノール302mg、イソプロパノール150ml、および粉末状の5%パラジウム担持炭素触媒1.0gを仕込み、これをオートクレーブ内で密閉し、窒素ガスで置換した後、水素ガス3kg/cm<sup>2</sup>の圧力をかけながら導入した。攪拌しながら過熱していき、50℃になったところで、水素の圧力を5kg/cm<sup>2</sup>とし、吸収された水素を補うことで圧力を保ちながら6時間反応させた。反応液はろ過により触媒を除去し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム100%)により精製を行い、9, 19-シクロラノスタン-3-オール275mgを得た。24-メチルシクロアルタノールの合成は、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを出発物質として行った。24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール78mg、イソプロパノール150ml、および粉末状の5%パラジウム担持炭素触媒1.0gを仕込み、次いで、これをオートクレーブ内に密閉し、窒素ガスにて置換した後、水素ガス3kg/cm<sup>2</sup>の圧力をかけながら導入した。そして攪拌しながら加熱し、50℃となったところで、水素の圧力を5kg/cm<sup>2</sup>とし、吸収された水素を補うことで圧力を5kg/cm<sup>2</sup>に保ちながら6時間反応させた。反応液はろ過により触媒を除去し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム100%)により精製を行い、24-メチルシクロアルタノール69mgを得た。

- [0079] アロエベラ(*Aloe barbadensis* Miller)を出発原料とした、シクロラノスタン骨格化合物の抽出組成物の製造例を以下示す。

[0080] [製造例2]

100kgのアロエベラ(*Aloe barbadensis* Miller)の外皮を取り除いた後、ホモジナイ

ザーを用いて液状化し、ここに100リットルの酢酸エチルエーテル／ブタノール混合液(3:1)を添加して攪拌した。一晚放置した後、酢酸エチルエーテル／ブタノール混合液と水層を分液して、酢酸エチルエーテル／ブタノール混合液を回収した。酢酸エチルエーテル／ブタノール混合液を減圧下濃縮して得られた、シクロラノスタン骨格を有する化合物を含む抽出組成物の重量は、13.5gであった。この組成物をLC-MSにて測定した結果、9, 19-シクロラノスタン-3-オールは10mg、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールは70mgであった。

[0081] [製造例3]

1kgのアロエベラ粉末にクロロホルム／メタノール混合液(2:1)10リットルを添加し、室温にて一晚浸漬を行った後、クロロホルム／メタノール混合液を回収した。この混合液を28℃にて有機溶媒を完全に除去して、シクロラノスタン骨格を有する化合物を含む組成物83gを得た。この組成物をLC-MSにて測定した結果、9, 19-シクロラノスタン-3-オールは25.8mg、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールは24mgであった。

[0082] [試験例1]

本試験は、シクロラノスタン骨格をもつ化合物のヘモグロビンA1cの低下作用を測定するために行った。

[0083] (1) 試料の調製

前記製造例1で製造した9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料1とし、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料2とした。

[0084] (2) 試験方法

本試験においてマウスは、II型糖尿病モデルマウスとして、6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。当該マウスを1群7匹に群分けした。各試験試料をDMSOに溶解した後、生理食塩水にて、1 $\mu$ g/mlに調整した。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。尚、試験試料を含まない溶液を陰性試料溶液とした。当該II型糖尿病モデルマウスに各試験試料溶液及び陰性試料溶液をそれぞれ1mlずつ、1日1回、ゾンデを用いて強制経口投与を45日間連続で行った。連続投与43日目にヘモグロビンA1cをDCA2000(バイエル三共社製)にて測定した。



## [0085] (3) 試験結果 (ヘモグロビンA1c値)

試料連続投与43日目のヘモグロビンA1cの値を表1に示す。陰性試料のヘモグロビンA1cの値に比べ、試験試料1および試験試料2において、それぞれ8.2%および14.5%の低下効果がみられた。また、投与期間中に、投与後低血糖状態を引き起こした例は一度もなく、体重および病理的な所見からも副作用は全くみられなかった。

## [0086] [表1]

表 1		
試料	投与43日目 血中ヘモグロビンA1c量 (%)	<陰性試料に対するp値>
試験試料1	91.8±19.6	<0.3627>
試験試料2	85.6±9.3	<0.0073>
陰性試料	100	

## [0087] [試験例2]

本試験は、本発明の化合物のヘモグロビンA1cの低下作用を臨床現場で用いられている糖尿病薬と比較するために行った。

## [0088] (1) 試料の調製

前記試験例1と同様の試験試料1(9, 19-シクロラノスタン-3-オール)、及び試験試料2(24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オール)をそれぞれ使用した。

## [0089] (2) 試験方法

II型糖尿病モデルマウスとして、6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。当該マウスを1群7匹に群分けした。各試験試料をDMSOに溶解した後、生理食塩水にて、それぞれ1μg/mlに調整した。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。尚、試験試料を含まない溶液を陰性試料溶液とした。また、対照試料1として、アクトス錠(武田薬品工業株式会社)を乳鉢にて磨りつぶし、生理食塩水に溶解して有効成分である塩酸ピオグリタゾンが7.5μg/mlになるよう調整した。当該II型糖尿病モデルマウスに、1日1回ゾンドを用いて各試験試料溶液、及び対照試料1溶液、陰性試料溶液をそれぞれ1mlずつ、22日間連続経口投与した。投与開始から23日目に、ヘモグロビンA1cをDCA2000(バイエル三共社製)にて測定した。

## [0090] (3) 試験結果 (ヘモグロビンA1c値)

投与開始から23日目のヘモグロビンA1cの測定結果を表2に示す。陰性試料を投与したときのヘモグロビンA1cの値に比べ、試験試料1、及び試験試料2のいずれにおいても、15%から18%の統計学的に有意な低下がみられた。これに比べて対照試料1では、0.8%程度の低下しか見られず、統計学的にも有意な効果は得られなかった。また、投与期間中、投与後ともに、低血糖状態を引き起こした例は一度もなく、体重および病理的な所見からも副作用は全くみられなかった。

## [0091] [表2]

試料	表 2	
	投与23日目 血中ヘモグロビンA1c量 (%)	<陰性試料に対するp値>
試験試料1	85.4±11.2	<0.009>
試験試料2	82.0±7.9	<0.003>
対照試料1	92.1±0.2	<0.2>
陰性試料	100	

## [0092] [試験例3]

本試験は、試験例1にて、ヘモグロビンA1c低下作用が最も強く見られた24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールの有効濃度の検討を行った。

## [0093] (1) 試料の調製

前記製造例1で製造した24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを試験試料3とした。

## [0094] (2) 試験方法

本試験においてマウスは、II型糖尿病モデルマウスとして、6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。当該マウスを1群7匹に群分けした。試験試料3をDMSOに溶解した後、生理食塩水にて、24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールの濃度がそれぞれ0.1 µg/ml、1 µg/mlとなるように調整した。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。尚、試験試料を含まない溶液を陰性試料溶液とした。当該II型糖尿病モデルマウスに各濃度の試験試料3溶液及び陰性試料溶液それぞれ1mlずつ、1日1回、ゾンデを用いて強制経口投与を40日間連続で行った。連続投与41日目にヘモグロビンA1cをDCA2000(バイエル三共社製)にて

測定した。

[0095] (3) 試験結果(ヘモグロビンA1c値)

試料連続投与41日目のヘモグロビンA1cの値を表3に示す。陰性試料のヘモグロビンA1cの値に比べ、試験試料3を0.1  $\mu\text{g}/\text{日}$ の濃度で投与した場合、ヘモグロビンA1cは陰性試料に対して1.9%の低下効果がみられたが、1  $\mu\text{g}/\text{日}$ の濃度で投与した場合は、18.4%の有意な低下効果がみられた。

[0096] [表3]

表 3			
試料	投与 41 日目 血中ヘモグロビン A1c 量 (%)	<陰性試料に対する p 値>	
試験試料 3    0.1 $\mu\text{g}$	98.1 $\pm$ 22.3	<0.8387>	
試験試料 3    1 $\mu\text{g}$	81.6 $\pm$ 14.6	<0.0235>	
陰性試料	100		

[0097] [試験例4]

本試験は、シクロラノスタン骨格をもつ化合物における、ヘモグロビンA1cの低下作用および高血糖状態の改善効果活性を測定するために行った。

[0098] (1) 試料の調製

前記製造例1で製造した9, 19-シクロラノスタン-3-オール及び24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールを、それぞれ試験試料1、及び試験試料2とした。また、 $\beta$ -シトステロール(タマ生化学社製)を対照試料として使用した。

[0099] (2) 試験方法

本試験においてマウスは、II型糖尿病モデルマウスとして、6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。当該マウスを1群7匹に群分けした。各試料をDMSOに溶解した後、生理食塩水を用いて、9, 19-シクロラノスタン-3-オール及び9, 19-シクロラノスト-25-エン-3-オールを1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整して試験試料1溶液、試験試料2溶液とした。また、同様に、 $\beta$ -シトステロールを15  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調整して対照試料溶液とした。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。尚、試験試料を含まない溶液を陰性試料とした。当該II型糖尿病モデルマウスに各試験試料溶液、及び対照試料溶液、陰性試料溶液をそれぞれ1mlずつ、1日1回、ゾンデを用いて強制経口投与を40日間連続で行った。空腹時血糖値および、通常血糖値は

、アントセンスII(バイエル三共社製)にて経時的に測定した。空腹時血糖値は、15時間の絶食の後に測定を行った。

[0100] (3) 試験結果

図1および図2に、各試料の連続投与期間中の通常血糖値および、空腹時血糖値の経時的变化を示す。陰性試料、及び対照試料を投与したマウスでは、通常血糖値及び空腹時血糖値のいずれにおいても急激な血糖値の上昇が観察されたが、試験試料1、及び試験試料2を連続投与したマウスにおいては、明らかに血糖値の上昇を抑制する効果が観察された。

また、投与期間中に、投与後低血糖状態を引き起こした例は一度もなく、体重および病理的な所見からも副作用は全くみられなかった。

[0101] [試験例5]

本試験は、アロエベラ(*Aloe barbadensis* Miller)由来のシクロラノスタン骨格を有する化合物を含む抽出組成物のヘモグロビンA1cの低下作用を検討するために行った。

[0102] (1) 試料の調製

前記製造例2で製造したシクロラノスタン骨格を有する化合物を含む抽出組成物を試験試料4として用いた。

[0103] (2) 試験方法

本試験において、マウスは、II型糖尿病モデルマウスとして、6週齢、雄性db/dbマウス(日本クレア社より購入)を使用した。当該マウスを1群7匹に群分けした。試験試料4をDMSOに溶解した後、さらに生理食塩水にて、抽出組成物の固形分濃度が25及び250  $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように調整した。最終DMSO濃度は、0.2%に調整した。尚、試験試料を含まない溶液を陰性試料溶液とした。当該II型糖尿病モデルマウスに各濃度の試験試料4溶液及び陰性試料溶液それぞれ1mlずつ、1日1回、ゾンデを用いて強制経口投与を34日間連続で行った。投与35日目にヘモグロビンA1cをDCA2000(バイエル三共社製)にて測定した。

[0104] (3) 試験結果(ヘモグロビンA1c値)

本試験の結果、連続投与35日目のヘモグロビンA1cの値を表4に示す。陰性試験

のヘモグロビンA1cの値に比べ、抽出組成物の固形分濃度が25又は250  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のいずれの試験試料4でも、ヘモグロビンA1cの低下が見られ、統計学的有意に長期間での血糖値コントロール効果があることが示された。また、投与期間中に副作用の症状を引き起こした例、および投与後に低血糖状態を引き起こした例は、いずれについても一度もなく、体重および病理的な所見からも安全性に問題点は無かった。

[0105] [表4]

表 4			
試料	投与 35 日目 血中ヘモグロビン A1c 量 (%)		<陰性試料に対する p 値>
試験試料 4    25 $\mu\text{g}$	82.6 $\pm$ 7.1		<0.001>
試験試料 4    250 $\mu\text{g}$	84.9 $\pm$ 8.2		<0.007>
陰性試料	100		

#### 産業上の利用可能性

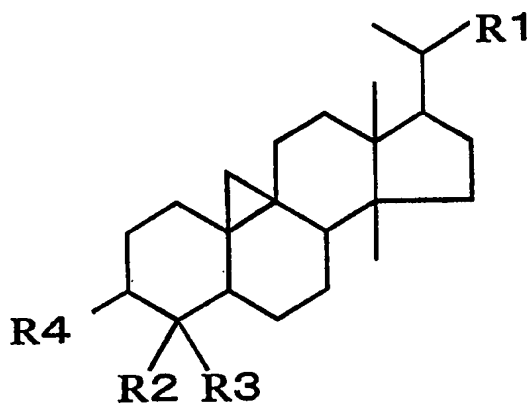
[0106] 本発明の医薬及び飲食品は、低血糖を引き起こさずに安全に投与又は摂取することができ、かつ、ヘモグロビンA1c値を低下させる、長期血糖値コントロール効果を有している。また、本発明の医薬及び飲食品の有効成分は、食経験上安全に摂取でき、入手が容易である植物、例えばアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) 等のユリ科植物から簡便に製造することが可能である。

## 請求の範囲

- [1] 下記的一般式(1)で示す化合物を有効成分として含む、高血糖改善のための医薬

。

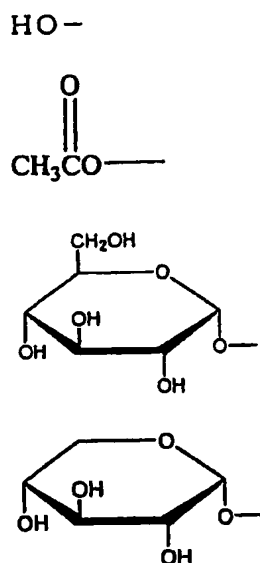
[化1]



(1)

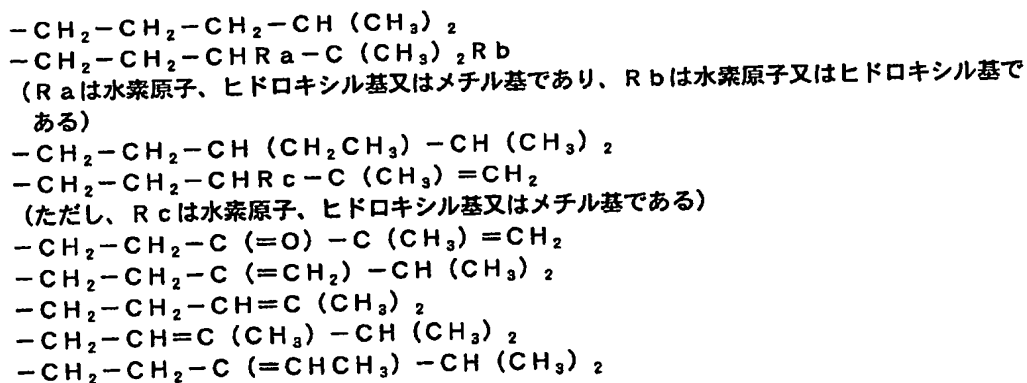
(式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

[化2]



- [2] 前記R1が下記式のいずれかで表され、前記R2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記R4がヒドロキシル基である、請求項1に記載の高血糖改善のための医薬。

[化3]

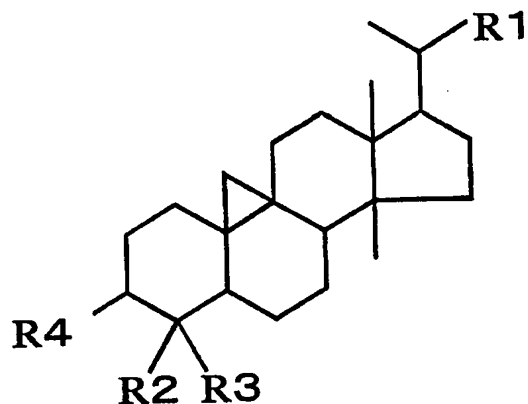


- [3] 前記化合物が、9, 19-シクロラノスタン-3-オール、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールである、請求項2に記載の高血糖改善のための医薬。
- [4] 前記化合物を乾燥質量で0.001~10質量%含む請求項1~3のいずれか一項に

記載の医薬。

- [5] 下記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.001~10質量%含む、植物の有機溶媒抽出物若しくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する高血糖改善のための医薬。

[化4]

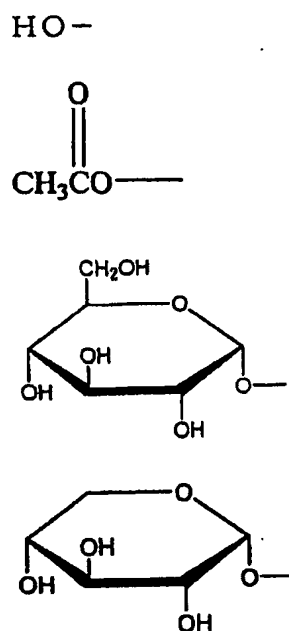


(1)

(式中、R1は、炭素原子数6~8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

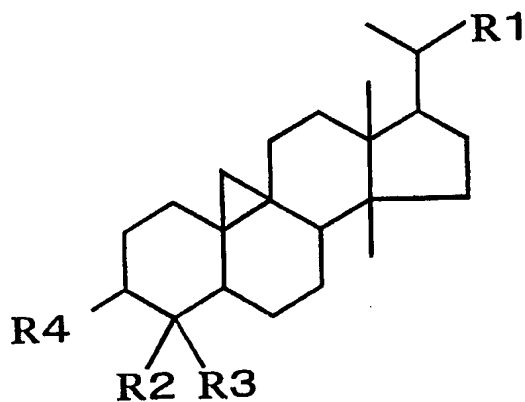
[化5]





- [6] 前記植物がイネ科又はユリ科の植物である請求項5に記載の高血糖改善のための医薬。
- [7] 前記ユリ科の植物がアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) である請求項6に記載の高血糖改善のための医薬。
- [8] 下記的一般式(1)で示す化合物を有効成分として含む、高血糖改善のための食品。

[化6]

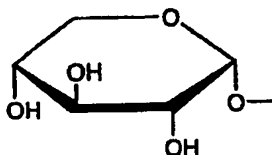
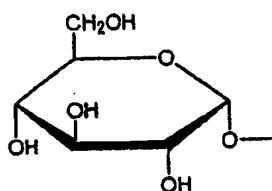
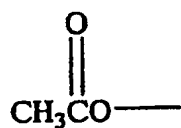


(1)

(式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

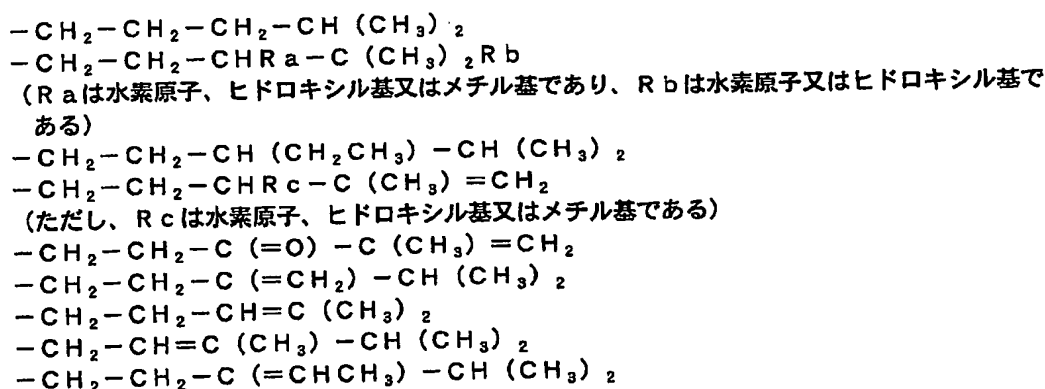
[化7]

HO—



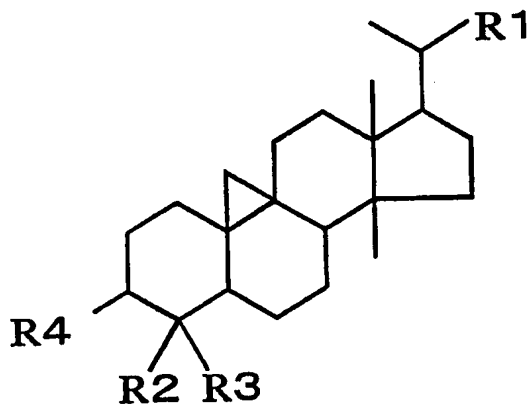
- [9] 前記R1が下記式のいずれかで表され、前記R2及びR3がいずれもメチル基であり、かつ、前記R4がヒドロキシル基である、請求項8に記載の高血糖改善のための食品。

[化8]



- [10] 前記化合物が、9, 19-シクロラノスタン-3-オール、または24-メチレン-9, 19-シクロラノスタン-3-オールである、請求項9に記載の高血糖改善のための飲食品。
- [11] 前記化合物を乾燥質量で0.0001~1質量%含む請求項8~10のいずれか一項に記載の飲食品。
- [12] 下記一般式(1)で表される化合物を乾燥質量で0.0001~1質量%含む、植物の有機溶媒抽出物若しくは熱水抽出物又はこれらの分画物のいずれかを有効成分として含有する高血糖改善のための飲食品。

[化9]

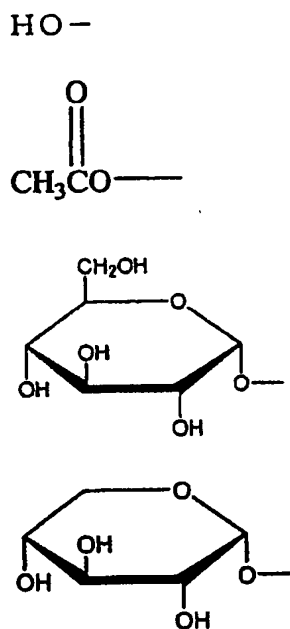


(1)

(式中、R<sup>1</sup>は、炭素原子数6~8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでもよく、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>

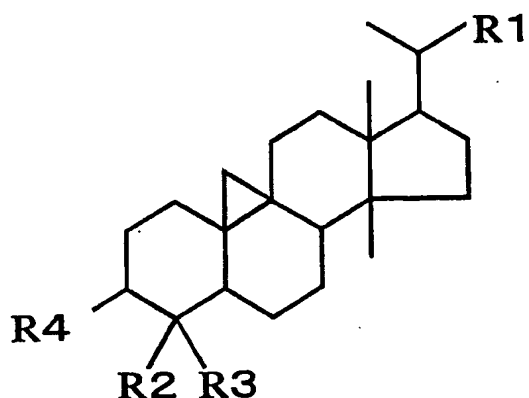
3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

[化10]



- [13] 前記植物がイネ科又はユリ科の植物である請求項12に記載の高血糖改善のための飲食品。
- [14] 前記ユリ科の植物がアロエベラ (*Aloe barbadensis* Miller) である請求項13に記載の高血糖改善のための飲食品。
- [15] 高血糖改善作用を有するものであることを特徴とし、高血糖改善のために用いられる旨の表示を付した、請求項8～14のいずれか一項に記載の飲食品。
- [16] 高血糖改善用の医薬の製造における、下記一般式(1)で表される化合物又はそれを含む組成物の使用。

[化11]

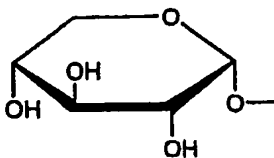
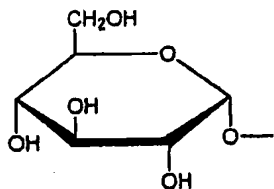
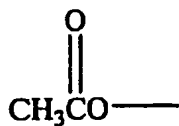


(1)

(式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

[化12]

HO—

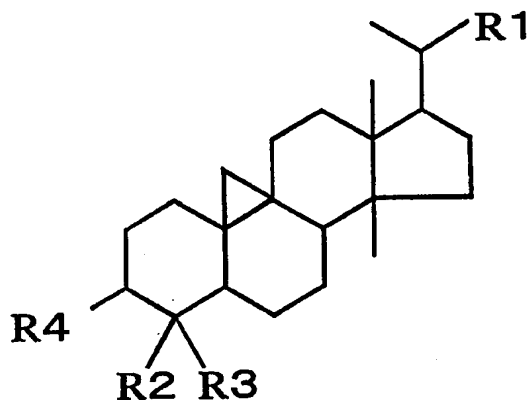


[17] 前記組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%以上含む、請求項1

6に記載の使用。

- [18] 高血糖を改善する方法であって、下記化学式(1)で表される化合物又はそれを含む組成物を、高血糖を改善しようとする対象に投与することを特徴とする方法。

[化13]

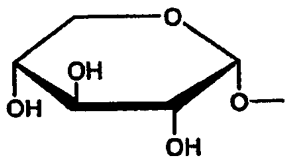
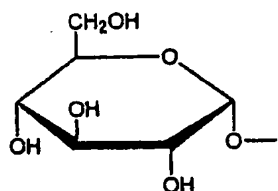
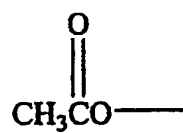


(1)

(式中、R1は、炭素原子数6～8の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、2重結合を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、ヒドロキシル基およびカルボニル基を全く含まないか、または、1つもしくは2つ含んでいてもよく、R2、R3は各々独立に水素原子又はメチル基であり、R4は環を構成する炭素原子とともにC=Oを形成するか、又は、下記式のいずれかである。)

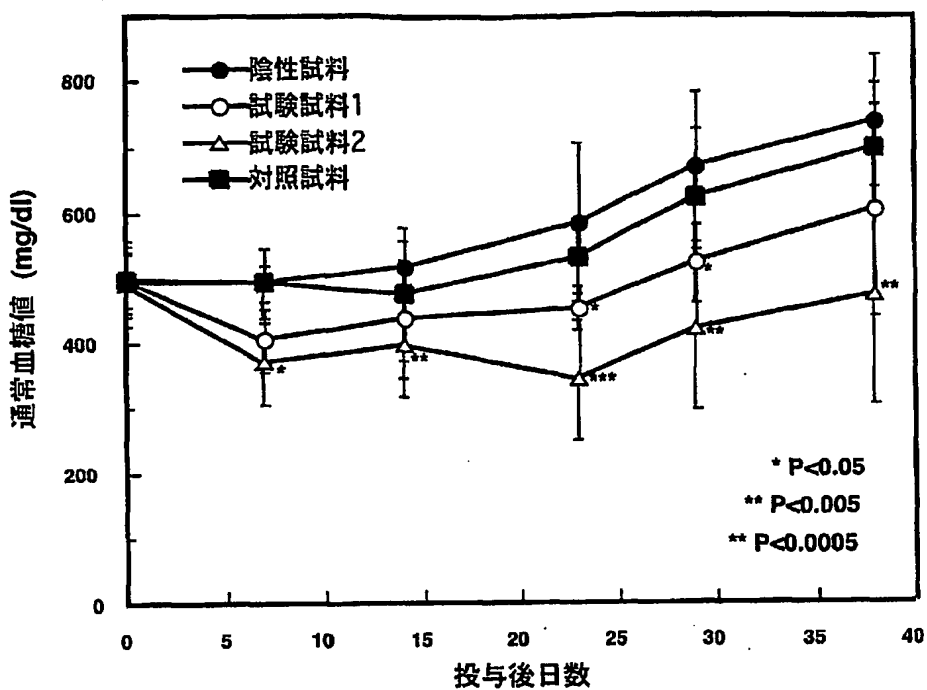
[化14]

HO—

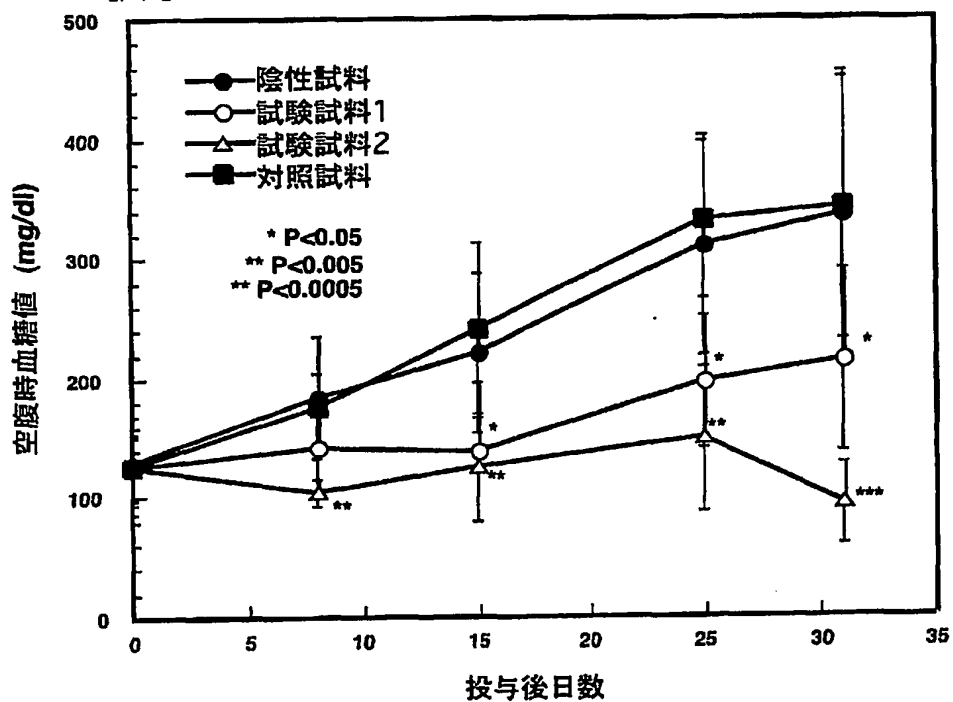


- [19] 前記組成物が、前記化合物を乾燥質量で0.001～10質量%以上含む、請求項18に記載の方法。

[図1]



[図2]





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006021

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/575, A23L1/30, A61K35/78, A61P3/10, C07J53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/00-31/80, A23L1/00-1/30, A61K35/00-35/78,  
A61P1/00-43/00, C07J1/00-75/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN),  
REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABOU-ZEID, A.H.S., Chemical and Biological Study of the Leaves of some Musa Species., Egypt.J.Pharm.Sci., 1998, 39(4-6), pages 379 to 398, full text	1-4, 8-11, 16, 17
X	YEH, G.H. et al., Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes., Diabetes Care, 2003, 26(4), pages 1277 to 1294, particularly, table 1, page 1287, left column	5-7, 12-15
X	CAN, A. et al., Effect of Aloe vera Leaf Gel and Pulp Extracts on the Liver in Type-II Diabetic Rat Models., Biol.Pharm.Bull., 2004, 27(5), pages 694 to 698	5-7, 12-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 June, 2005 (22.06.05)Date of mailing of the international search report  
12 July, 2005 (12.07.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006021

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-286185 A (Deiri Fuzu Kabushiki Kaisha), 07 October, 2003 (07.10.03), Full text (Family: none)	5-7, 12-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006021

**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18, 19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 18 and 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy. (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(i).

**Box No. III** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.